Lane Medical Library

Ueber das

Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde

im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

einer hohen medizinischen Fakultät zu Bern

vorgelegt von

Alexandra Smirnowa

aus Moskau.

Bern
Buchdruckerei Paul Haller.
1887.

Ueber das

Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde

im Thierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

einer hohen medizinischen Fakultät zu Bern

vorgelegt von

Alexandra Smirnowa

aus Moskau.

Bern

Buchdruckerei Paul Haller.

1887.

Auf Antrag des Hrn. Prof. *v. Nencki* von der Fakultät zum Drucke genehmigt.

Bern, den 9. Februar 1887.

Der Dekan:
H. KRONECKER.

Ueber das Verhalten der drei isomeren Nitrobenzaldehyde im Thierkörper.

Seit den bekannten Untersuchungen von *Wöhler* und *Frerichs* [1]) wissen wir, dass Benzaldehyd im Thierkörper zu Benzoesäure oxydirt und als Hippursäure ausgeschieden wird. *Bertagnini* [2]) zeigte ferner, dass Nitrobenzoesäure dem Organismus einverleibt als Nitrohippursäure ausgeschieden wird. Die gleiche Nitrohippursäure erhielt er auch durch Einwirkung eines Gemenges von rauchender Salpetersäure und conc. Schwefelsäure auf Hippursäure. Aus diesem Umstande, sowie aus der Beschreibung der Eigenschaften seiner Nitrohippursäure geht hervor, dass die von ihm erhaltene Säure Metanitrohippursäure war.

Anderseits fand *M. Jaffé* [3]) bei seinen Untersuchungen über das Verhalten des Para- und des Orthonitrotoluols im thierischen Organismus, dass das Erstere zu Paranitrobenzoesäure oxydirt und als paranitrohippursaurer Harnstoff = $C_9 H_8 N_2 O_5 \cdot C O N_2 H_4$ ausgeschieden wird. Ganz anders ist das Verhalten des Orthonitrotoluols. Von dieser Verbindung werden nur etwa 10 % zu Orthonitrobenzoesäure oxydirt, welche als solche den Organismus verlässt. Eine Orthonitrohippursäure hat *Jaffé* niemals auffinden können, weder in dem Aetherextrakt, noch in dem Rückstande des Harnes. Die Hauptmenge des eingegebenen Orthonitrotoluols aber wird im Organismus zu Orthonitrobenzylalkohol $C_6 H_4 \begin{cases} N O_2 \\ C H_2 \cdot O H \end{cases}$ oxydirt, welcher sich mit Glykuronsäure paart. Dieser

[1]) Ann. Chem. Pharm. Bd. 65, S. 337.

[2]) Compt. rend. T. 31, p. 490.

[3]) Berl. chem. Ber., Bd. 7, S. 1673, und Ztschrft. für physiol. Chem., Bd. 2, S. 47.

Glykuronsäurepaarling von der Zusammensetzung: $C_{13} H_{15} N O_9 = C_7 H_7 N O_3 + C_6 H_{10} O_7 - H_2 O$, von *Jaffé* Uronitrotoluolsäure genannt, vereinigt sich noch mit einem Molekül Harnstoff zu einer salzartigen Verbindung von der Zusammensetzung: $C_{14} H_{19} N_3 O_{10} + 2\frac{1}{2} H_2 O$, so dass die Hauptmenge des eingegebenen Orthonitrotoluols in dieser Form mit dem Harne ausgeschieden wird.

Bei so differentem Verhalten isomerer Verbindungen im Organismus ist es gewiss von Interesse, wenn weitere hierauf bezügliche Thatsachen gesammelt werden. Da die drei Nitrobenzaldehyde jetzt in reinem Zustande fabrikmässig dargestellt werden, so habe ich auf Vorschlag von Professor *Nencki* mit diesen drei Substanzen Fütterungsversuche an Hunde angestellt und werde in Folgendem die erhaltenen Resultate beschreiben. Die Nitrobenzaldehyde wurden von der badischen Anilin- und Sodafabrik in Ludwigshafen bezogen und zeigten nach dem Umkrystallisiren den richtigen Schmelzpunkt, so dass die verfütterten Substanzen chemisch rein waren. Der Versuchshund von 22 k. Körpergewicht, vertrug tägliche Dosen von 2 gr., die ihm in Fleisch eingewickelt in den Rachen gestossen wurden, ganz gut. Dosen von 3—5 gr. pro Tag, die mehrere Tage hintereinander eingegeben wurden, verursachten Erbrechen und Durchfälle, in Folge örtlicher Reizung der Magen- und Darmschleimhaut. Der Geschmack aller drei Aldehyde ist brennend, Anfangs süsslich, später bitter. Am Wenigsten reizend ist der Paranitrobenzaldehyd, schon intensiver ist der Geschmack der Metaverbindung. Ein Krystall des Orthonitrobenzaldehyds aber auf die Zunge gebracht, bewirkt ein derartiges Brennen, das dem des Cayennepfeffers gleich kommt. Der Hund erhielt daher etwa 8 Tage lang täglich 2—3 gr. von dem betreffenden Nitrobenzaldehyd. Hierauf folgte eine Ruhepause von 8 Tagen und dann von Neuem Fütterung mit Nitrobenzaldehyd. Der Hund, der täglich $^1/_2$ k. Pferdefleisch und 1 k. Brod erhielt, verlor zwar etwas dabei den Appetit und magerte kolossal ab. Nach Beendigung der Fütterungsversuche, die mit Unterbrechungen etwa 2 Monate dauerten, erholte sich aber das Thier in kurzer Zeit vollständig.

Paranitrobenzaldehyd.

Von diesem Aldehyd erhielt der Hund drei Gramm täglich 5 Tage lang. Der während der Zeit gesammelte Harn wurde auf dem Wasserbade konzentrirt, von den sich dabei abscheidenden Phosphaten und geringen Mengen brauner Substanzen filtrirt, dann bis zum Syrup verdunstet und nach dem Erkalten mit Alkohol versetzt. Die von den abgeschiedenen Salzen abfiltrirte alkoholische Lösung wurde wiederum auf dem Wasserbade verdunstet und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salzsäure versetzt. Nach kurzem Stehen schieden sich in der Flüssigkeit reichliche Mengen von Krystallen aus, die, wie die spätere Analyse zeigte, paranitrohippursaurer Harnstoff waren. Das Filtrat von den Krystallen gab an Aether noch etwas von der gleichen Substanz ab. Paranitrobenzoesäure oder Paranitrohippursäure wurden dabei nicht erhalten.

Der ausgefällte paranitrohippursaure Harnstoff wurde auf der Wasserstrahlpumpe abfiltrirt und zunächst aus heissem Wasser umkrystallisirt und auf die Weise von der mitgefällten, sehr schwer löslichen Kynurensäure getrennt. Nach mehrfachem Umkrystallisiren aus heissem Alkohol unter Zusatz von Thierkohle wurden schliesslich farblose Krystalle erhalten vom Schmelzpunkt 179--180°, die über $S O_4 H_2$ getrocknet, folgende Zahlen gaben: 0,2386 gr. Substanz gaben 0,3688 gr. $C O_2$ und 0,0987 gr. $H_2 O$ = 42,15 % C und 4,59 % H. 0,2726 gr. Substanz gaben 49,6 Cctm. N gas bei 13,8° und 697 Bst. oder 19,6 % N. — Die Formel des paranitrohippursauren Harnstoffs $C_9 H_8 N_2 O_5 C O N_2 H_4$ verlangt 42,25 % C, 4,22 % H und 19,71 % N.

Die Zusammensetzung, der Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften unseres Preparates stimmen vollständig mit den von *Jaffé* beschriebenen Eigenschaften des paranitrohippursauren Harnstoffs überein. Nach Verfütterung von 15 gr. des Paranitroaldehyds erhielten wir 12 gr. des einmal umkrystallisirten Produktes, so dass mit Berücksichtigung der Verluste, die Umwandlung als eine quantitative angesehen werden kann. Auch findet nach Verfütterung des Aldehyds keine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren

im Harne statt. So ergab der Harn des Hundes nach der Eingabe von 3 gr. des Aldehyds in 50 Cctm. 0,264 gr. SO_4 Ba = 0,0906 gr. SO_3 der Salze und 0,024 gr. SO_4 Ba = 0,0082 gr. Aetherschwefelsäure. Das Verhältniss der beiden Schwefelsäuren ist also, wie 11 : 1. Das Verhältniss der beiden Schwefelsäuren bei gewöhnlicher Ernährung des Hundes wurde zu gleicher Zeit öfters bestimmt und schwankte zwischen 6 : 1 bis 32 : 1.

Metanitrobenzaldehyd.

Von diesem Körper erhielt der Hund 2 gr. pro die 6 Tage lang, welche Menge er ohne Erbrechen und Durchfälle ertrug. Der Harn wurde genau wie im vorhergehenden Falle verarbeitet. Nach Zusatz von Salzsäure zu dem erkalteten Harnsyrup erstarrte auch dieser auf 0° abgekühlt zu einem Krystallbrei aus rhombischen Säulen bestehend. Die Krystalle wurden auf der Pumpe von der Mutterlauge abfiltrirt und aus Alkohol umkrystallisirt. Dieses Rohprodukt wurde auf Fliesspapier getrocknet, sodann wiederholt aus heissem Wasser, unter Zusatz von Thierkohle und schliesslich aus Alkohol umkrystallisirt. Die Anfangs braunen Krystalle wurden jetzt ganz farblos und schmolzen im Capillarröhrchen bei 165—167°. Trocken erhitzt verpufften sie. Da die Krystalle auf ganz gleiche Weise, wie der paranitrohippursaure Harnstoff erhalten wurden, so glaubten wir, dass auch hier eine entsprechende Harnstoffverbindung der Metareihe vorliegt. Die Elementaranalyse belehrte uns aber, dass dem nicht so ist, sondern, dass das nach Fütterung mit Metanitrobenzaldehyd erhaltene Produkt, reine Metanitrohippursäure war.

0,2459 gr. der über SO_4H_2 getrockneten Substanz gaben 0,4321 gr. CO_2 und 0,0858 gr. H_2O oder 47,92 % C und 3,87 % H.

0,2376 gr. der Substanz gaben im Zulkowskischen Apparate über 25 % Kalilauge 27,3 Cctm. N gas, bei 18,5° T. und 710 mm. Bst. oder 12,38 % N. Die Nitrohippursäure $= C_6H_4 \begin{cases} NO_2 \\ CO\,NH\,CH_2\,CO_2\,H \end{cases}$ hat folgende prozentische Zusammensetzung:

	Theorie:	Versuch:
C_9	48,21 %	47,92 %
H_8	3,57 %	3,87 %
N_2	12,50 %	12,38 %
O_5	35,72 %	

Andere Produkte wurden aus dem Harne nicht erhalten. Der Aetherextrakt, der von den Krystallen filtrirten Mutterlauge, hinterliess nach dem Verdunsten geringe Mengen der Metanitrohippursäure. Auch die gepaarten Schwefelsäuren werden nach Eingabe dieser Verbindung nicht vermehrt. So enthielten 100 Ccm. Harn nach 2 gr. des Aldehyds 1,212 gr. SO_4Ba = 0,4161 gr. SO_3 der Salze und 0,056 gr. SO_4Ba = 0,0102 gr. SO_3 gepaart, oder im Verhältniss von 21,67:1. Der Metanitrobenzaldehyd wird also ebenfalls zu Metanitrobenzoesäure oxydirt und, wie schon *Bertagnini* gefunden, als Metanitrohippursäure ausgeschieden.

Orthonitrobenzaldehyd.

Wie schon oben erwähnt, fand *Jaffé*, dass von dem verfütterten Orthonitrotoluol etwa der zehnte Theil zu Orthonitrobenzoesäure, $^9/_{10}$ dagegen nur zu Benzylalkohol oxydirt werden, welcher letztere dann in Verbindung mit Glykuronsäure und Harnstoff den Organismus verlässt. Nach unseren Versuchen wird Orthonitrobenzaldehyd zu der entsprechenden Nitrobenzoesäure oxydirt und als solche ausgeschieden. Andere Produkte konnten im Harne nicht aufgefunden werden. Der gleiche Hund erhielt 4 Tage hintereinander je 2 gr. des Aldehyds und der hierauf gelassene Harn wurde gleich wie in vorhergehenden Fällen verarbeitet. Nach Verdunsten des Alkohols und Ansäuren des erkalteten Syrups entstand keine Fällung; dagegen durch Ausziehen mit Aether erhielten wir reichliche Menge schon ziemlich farbloser Krystalle, die nur zweimal aus heissem Alkohol, unter Zusatz von Thierkohle, umkrystallisirt in chemisch reinem Zustande erhalten wurden. Der Schmelzpunkt der Substanz lag bei 146—147 °. Nach *Widnmann* schmilzt Orthonitrobenzoesäure bei 147 °. Die Krystallnadeln hatten einen intensiv süssen Geschmack; auch die Löslichkeitsverhältnisse waren übereinstimmend und eine

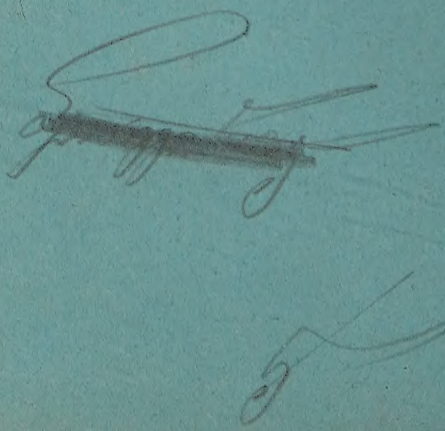
Stickstoffbestimmung ergab mit der Formel einer Nitrobenzoesäure übereinstimmende Zahlen.

0,2282 gr. der über $SO_4 H_2$ getrockneter Substanz gaben im Zulkowskischen Apparate über 25 % Kalilauge 17,7 % Cctm. N gas bei 15° T. und 707 mm. Bst. oder 8,38 % N. Die Formel: $C_6 H_4 NO_2 CO_2 H$ verlangt 8,38 % N. In Uebereinstimmung mit *Jaffé* haben auch wir keine Orthonitrohippursäure im Harne auffinden können. Auch die gepaarten Schwefelsäuren scheinen nach Orthonitrobenzaldehyd wenn überhaupt nur sehr wenig vermehrt zu sein. Es wurden folgende Zahlen erhalten: in 50 Cctm. des Harns 0,650 gr. SO_4 Ba = 0,2236 gr. SO_3 der Salze und 0,109 gr. SO_4 Ba = 0,037 gr. SO_3 gepaart, oder im Verhältniss von 6:1.

Bei Wiederholung dieses Versuches wurde nach der Verfütterung von 10 gr. des Aldehyds gelassene Harn jedesmal frisch mit basischem Bleiacetat gefällt. Der ausgewaschene und getrocknete Bleiniederschlag wurde dann mit wenig Salzsäure zu einem Brei angerührt und mit Aether, hierauf mit Alkohol extrahirt. Eine Glykuronsäureverbindung konnten wir in beiden Extrakten nicht auffinden. Sie war auch kaum zu erwarten, da bei den von uns verabreichten Dosen circa 80 % des Aldehyds als Orthonitrobenzoesäure aus dem Harne wieder erhalten wurden.

Das Ergebniss unserer Versuche lässt sich danach in Folgendem resümiren:

1) Alle 3 Nitrobenzaldehyde werden im Organismus zu den entsprechenden Nitrobenzoesäuren oxydirt.

2) Die Art, wie die entstandenen Säuren ausgeschieden werden, ist je nach der relativen Stellung der Seitenketten eine verschiedene, indem die Paranitrobenzoesäure als paranitrohippursaurer Harnstoff, die Metanitrobenzoesäure als Metanitrohippursäure und die Orthonitrobenzoesäure ohne jede Paarung den Thierkörper verlassen.

Zum Schlusse sage ich meinem hochgeehrten Lehrer Herrn Professor *Nencki* und der Frau Dr. *N. Sieber* meinen besten Dank für die mir bei dieser Arbeit gewährte thatkräftige Unterstützung.